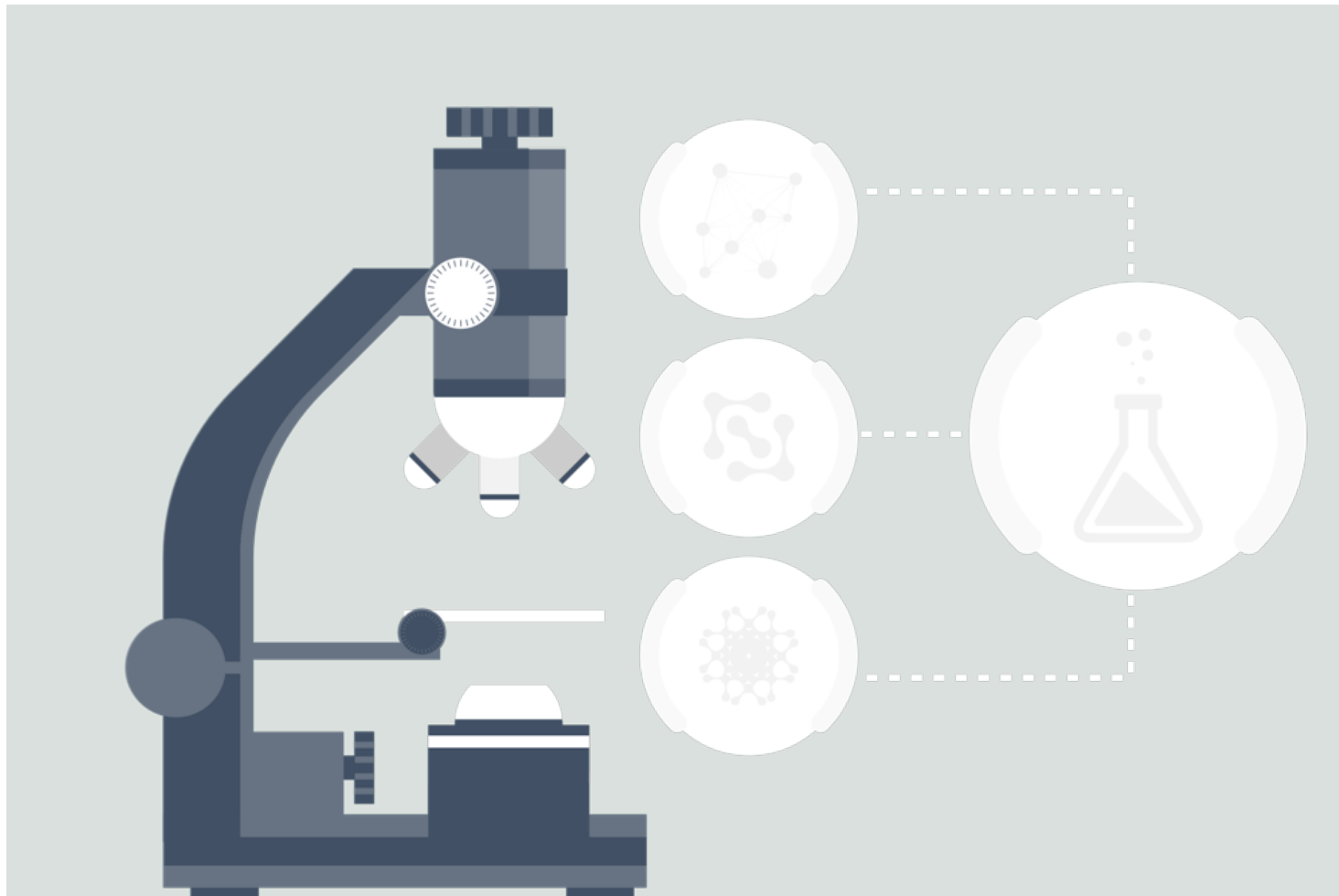


JULKAISTU NUMEROSSA [3-4/2019](#)
UUTTA LÄÄKKEISTÄ

Sotagliflotsiini

Eeva Sofia Leinonen / Kirjoitettu 11.11.2019 / Julkaistu 14.11.2019



Sotagliflotsiinia käytetään insuliinihoidon lisänä parantamaan glukoositasapainoa tyypin 1 diabetesta sairastavilla aikuisilla, joilla on ylipainoa. Hoito kuuluu aloittaa tyypin 1 diabeteksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Kuten väestö keskimäärin, myös tyypin 1 diabetesta sairastavat lihovat. Ylipainoon liittyvät aineenvaihdunnalliset häiriöt, kuten verenpaineen, LDL-kolesterolin ja triglyseridiarvojen suurentuminen, ovat erityisen haitallisia diabetespotilailla, joiden valtimonkoveitustaudin vaara on suurentunut jo perussairauden pohjalta. SGLT-kaksoisestäjä sotagliflotsiini on tarkoitettu parantamaan glukoositasapainoa tyypin 1 diabetesta sairastavilla aikuisilla, joiden painoindeksi on ≥ 27 kg/m² ja jotka eivät ole saavuttaneet riittävää glukoositasapainoa optimaalisesta insuliinihoidosta huolimatta.

Farmakologia

Sotagliflotsiini estää natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiinien 1 ja 2 (SGLT1 ja SGLT2) toimintaa. SGLT2-estovaikutus on sama kuin aiemmin tyypin 2 diabeteksen hoitoon hyväksytyillä ns. glukoosinpoistajilla: glukoosin imeytyminen glomerulussuodoksesta takaisin verenkiertoon estyy, jolloin glukoosin eritysvirtsaan lisääntyy ja verensokeri laskee. SGLT1 sen sijaan esiintyy suolen limakalvolla ja on tärkein glukoosin imeytymisestä vastaava kuljettajaproteiini. SGLT1:n esto viivästyttää ja vähentää glukoosin imeytymistä ohutsuolen alkuosassa, jolloin verensokerin nousu aterian jälkeen pienenee ja viivästyy. Lisäksi glukoosia jää enemmän suoleen, mikä kiihdyttää glukagonin kaltaisen peptidi 1: n (GLP-1) ja peptidi YY:n (PYY) eritystä suolen loppupäässä. Nämä proteiinit pienentävät verensokeritasoa mm. lisäämällä insuliinin ja vähentämällä glukagonin eritystä sekä hillitsemällä ruokahalua.

Sotagliflotsiini -hoito aloitetaan tyypin 1 diabeteksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Suositusannos on yksi 200 mg:n tabletti kerran päivässä ennen päivän ensimmäistä ateriaa. Tarpeen mukaan annos voidaan suurentaa kahteen tablettiin kerran vuorokaudessa.

Sotagliflotsiinin maksimaalinen pitoisuus verenkierrossa saavutetaan 2,5–4 tunnin kuluttua annostelusta. Imeytyminen tehostuu ruoan kanssa otettaessa, jolloin kokonaisaltistus (AUC 0 inf) on 1,5-kertainen verrattuna lääkkeen ottamiseen tyhjiin mahaan. Sotagliflotsiini poistuu sekä virtsaan (57%) että ulosteeseen (37%). Sotagliflotsiinihoidon aloittamista ei suositella, jos eGFR on alle 60 ml/min/1,73 m², ja sen käyttö on lopetettava, jos eGFR on jatkuvasti alle 45 ml/min/1,73 m².

Sotagliflotsiini metaboloituu pääasiassa glukuronidoitumalla mutta se estää P-glykoproteiinin (P-gp) toimintaa. Tämä tulee huomioida hoidettaessa monilääkittyjä potilaita, joilla on käytössään P-gp:n substraatteja, kuten digoksiinia. Sotagliflotsiinia ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Teho HbA1c-tasoon, aterianjälkeiseen sokerinousuun ja painoon

Sotagliflotsiinin kliinistä tehoa tutkittiin tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla insuliinihoidon rinnalla kolmessa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksista kaksi oli kolmihaaraisia ja vertasi 200 mg:n ja 400 mg:n sotagliflotsiiniannosta lumeeseen 52 viikon ajan. Kolmas tutkimus kesti 24 viikkoa ja vertasi 400 mg:n sotagliflotsiiniannosta lumeeseen.

Tutkimuksesta riippuen HbA1c pieneni sotagliflotsiinilla lumeeseen verrattuna vain 0,36–0,46 %-yksikköä (4–6 mmol/mol): lähtötasolta 7,6–8,2 % (60–66 mmol/mol) tasolle 7.1–7.9 %-yksikköä (54–63 mmol/mol) vertailujakson aikana (52 tai 24 viikkoa). Merkittävää tehoeroa ei havaittu 200 ja 400 mg:n annosten välillä.

Potilaiden paino pieneni 200 mg:n annoksella 1,6–1,9 kg ja 400 mg:n annoksella 2,5–3 kg. Sotagliflotsiiniryhmissä sekä ateria- että perusinsuliiniannokset pienentyivät. Tutkittavilla, joiden systolinen verenpaine oli lähtötilanteessa vähintään 130 mmHg (keskimäärin 140 mmHg), verenpaine laski noin 6 mmHg 200 mg:n annoksella ja 9 mmHg 400 mg:n annoksella.

Tutkimuksista kahdessa oli jatkuvaa glukoosiseurantaa koskeva alatutkimus, jossa selvitettiin aikaosuutta, jolloin glukoositaso pysyi alueella 3,9–10,0 mmol/l (time-in-range). Molemmista alatutkimuksista yhdistetyssä aineistossa tämä aikaosuus lisääntyi 200 mg:n sotagliflotsiiniryhmässä 4,1 % ja 400 mg:n ryhmässä 10,4 %, mutta väheni lumeryhmässä 1,3 %. Aterianjälkeinen verensokeri 2 tunnin kohdalla pienentyi lumeryhmään verrattuna 2,4 mmol/l 200 mg:n ja 2,7 mmol/l 400 mg:n annoksella.

Vaikeat ja dokumentoidut hypoglykemiat vähenivät eri tutkimuksissa sotagliflotsiiniryhmissä 20–40 % lumeryhmään verrattuna. Yöllisten hypoglykemioiden esiintyvyys ei muuttunut.

Haittavaikutukset

Yleisenä haittana on todettu sukuelinten sieni-infektioita ja virtsatietulehduksia. Vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen haitta on välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier’n gangreeni), jota on esiintynyt muilla SGLT2:n estäjillä. SGLT1:n esto aiheuttaa osalle ripulia.

SGLT2-estäjiä on käytettävä varoen potilaille, joilla on suurentunut diabeettisen ketoasidoosin riski. Sotagliflotsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa diabeettista ketoasidoosia esiintyi enemmän (yli 1/100 potilaalla) sotagliflotsiinia saaneilla kuin lumeryhmässä. Ketoasidoosin vaara on suurentunut, jos potilaan insuliinin tarve on pieni, edeltävästi on ollut ketoasidoosijaksoja, potilaalla on insuliinipumppu sekä muissa ketoasidoosille altistavissa tilanteissa (akuutti sairaus, leikkaus, huono hoitomyöntyvyys, päihteiden käyttö).

Glukosuria voi johtaa kuivumiseen, verenpaineen laskuun ja munuaistoiminnan heikentymiseen varsinkin iäkkäillä. Toisella SGLT2:n estäjällä tehdyissä kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa on havaittu alaraaja-amputaatioiden määrän lisääntymistä. Ei tiedetä, onko kyseessä luokkavaikutus.

Pohdinta

Sotagliflotsiini on ensimmäinen yhdistetty SGLT2:n ja SGLT1:n estäjä. Sen avulla ylipainoisilla tyypin 1 diabetespotilailla on mahdollista saavuttaa painonlaskua samalla kun päiväaikaiset hypoglykemiat vähenevät. Teho keskimääräiseen glukoositasapainoon on melko vaatimaton, mutta verensokerin vaihtelu vähenee ja myös koholla oleva verenpaine laskee 6–9

mmHg. Hoitoa aloitettaessa on syytä vähentää sen aterian insuliiniannosta 30 %, jonka yhteydessä sotagliflotsiini otetaan (yleensä aamiainen). Suurentuneen ketoasidoosivaaran takia on tärkeää, että hoitoa toteuttavat vain lääkärit, jotka ovat perehtyneet tyypin 1 diabeteksen hoitoon. Käytännön hoidossa on myös muistettava suku- ja virtsaelintulehdukset, jotka voivat parantuakseen vaatia lääkkeen lopettamisen.



Eeva Sofia Leinonen

LT, sisätautien erikoislääkäri, diabeteksen hoidon erikoispätevyys
Ylilääkäri, Fimea

HYVÄ TIETÄÄ

Zynquista-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 26.4.2019.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu välilehdeltä Medicines käyttämällä Search-toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja tuoteinformaatio kaikilla EU-kielillä välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvedoa voi hakea lääkkeen nimellä myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta https://www.fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/valmisteyhteenvedot/laakkeet